

Title	Towards Artificial Immune System
Author(s)	池上, 高志
Citation	物性研究 (1989), 51(6): 669-679
Issue Date	1989-03-20
URL	http://hdl.handle.net/2433/93596
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

Towards Artificial Immune System

東京大 物理

池上 高志

□ はじめに

免疫系は、自己の体の構成要素とは異なるものを排除することにより体を病気から守るための監視機構である。このことはまた人の体が単に精神の入れ物ではなく、物質としても自己のアイデンティティーを保つために頑張っていることを教えてくれた。

『自己・非自己』は哲学的な言葉ではなく、免疫学の学術用語となっている。免疫系はこの物質としての自己・非自己の識別をどのような規則をもとに行なっているか。そのような規則を与える方程式・モデルはどんなものか、それを探るのがここでの研究の目的である。

□ 免疫学の歴史

ジェンナーの種痘法、その後のパスツールによる感染症におけるワクチンの開発が免疫学の起こりであろう。1890年フォン・ベーリング、北里は病原体に対する抗毒素（抗体）とその特異反応性を発見し、ランドスタイナーにより多数の自然抗原と人工抗原の特異性が研究された。1950年にはいって抗体はリンパ球により生産されることがわかってくる。それらのリンパ球はほぼ同数からなるT、B細胞からなり、ひとつのB細胞がつくる抗体はひと種類であることが、バーネットにより主張された。さらに抗原抗体反応は、入ってきた抗原ごとに対応した抗体を生産する（鑄型式）のではなく、100万近くの異質抗原に対応できる抗体が予め用意されているおり、対応するものが選択されて、それを産出するB細胞が増殖するというクローン選択説が提唱された。

これらは免疫系の持つ道具立てで、どの様に自己と非自己を区別しうるか、という機構については関わっていない。このことについて、エールリッヒは1900年に実験に基づいて、自己の体に対する抗体は作らないという原理“horror autotoxicus”をとえ、自己抗体によってもたらされる自己免疫病の恐怖を否定した。しかし実際に自己免疫病は起きるのである。このことは1911年にフォン・パーケットによって血清病の原因として提唱され、1950年に入ってガーマスやディクソンによって確認された。例えば自分のDNAやRNAに対する抗体が原因となる全身性エリテマトーデス（SLE）や、中枢神経系の髄鞘ミエリンを抗原として起きる多発性硬化性などはその代表的なものである。

自己抗体は存在する。しかしそれは通常はある種の機構で抑えられていなくてはならない。それに対しイエルネは1970年にネットワーク説をとえ、免疫系は、リンパ球同志が相互に反応しあう閉じたネットワーク系であり、そのおかげで免疫反応はうまく調節されている。外部抗原に対する免疫応答は、そういったネットワークの動的過程として捉えられるはずである。ネットワークの存在はここ10年位の間に、ボナ、ウーバンら多くの研究者によって実験的にも確証された。免疫系が必然の結果としてネットワークという形態をとるとしても、それによってもたらされる積極的な良さは、残

念ながら見つかっていない。しかしネットワークの結合形態、動的状態が自己と非自己の物質に対する反応性の違いをもたらすのでないか、という期待がそこにはある。それが計算機を駆使し、考える理論免疫学のひとつの方向となっている。

免疫学は、そこでどういった細胞がネットワークの構成要員に参与して免疫応答を調節しているのか、調節媒体は何か、を解明する方向に進んだ。その結果 T細胞には、病変した自己細胞を特異的に殺すkiller T cell、自己のT細胞の成長やB細胞の抗体生産を助ける helper T-cell、自己の helper T-cellを特異的に抑制する suppressor T-cell があることが分った。すなわちこれらのT細胞は単独で自己を認識できるわけで、それは各細胞が自己のしるしであるMHC基を表面にもっており、T細胞はこれを認識できるからである。自己 MHC基のあるものが自己で、ないものが非自己である。

免疫応答の主要なプロセスは、1)マクロファージが侵入した物質を探知し、その抗原の特徴を他の細胞に伝える。2)侵入した抗原に相補的に結合することの出来る抗体分子が B細胞によって分泌され、抗原と結合する。3)補体タンパク系あるいはマクロ・ファージが抗体と抗原の複合体を破壊する、である。これが特に helper and suppressor T細胞によって調節されているらしい。

しかし話はこれでは完結しない。免疫系の自己・非自己の認識は後天的なものであるし、MHC由来ではない多くの物質に関しても識別は行なわれるからである。免疫系が反応できないような抗原、たとえば正常時の自己細胞などは系にとって免疫的に寛容な状態にある、といえる。この免疫寛容の機構はほとんど分っていないが、臓器移植が可能なことから分るように遺伝的なものではなく後天的に系が学習するものと考えられる。

実験的に寛容を引起す条件として次のものが知られている。1)抗原が非常に高い濃度で注入される。2)非常に少ない量で繰返し注入する。3)他の免疫抑制性の薬物と一緒に注入する。4)抗原を凝集しないように静脈注入する(通常ではない抗原の提示)。こういう形で抗原が注入されると、免疫系はその抗原に対し以後ずっと反応しなくなる。繰返しになるが、自己・非自己の識別はそれぞれの抗原・抗体の独立した反応の結果ではなく、ネットワーク全体として決まるものとして捉えたい。

□ 抗体と抗原

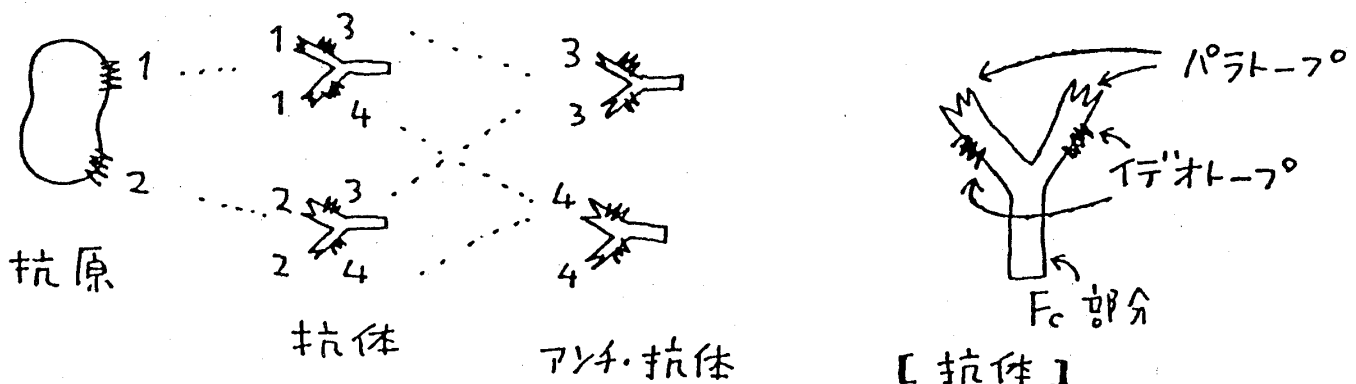
抗体はY字型をしたタンパク分子である(絵1)。その両手の前部は抗原を挟みこむ部分でパラトープとよぶ。一方抗体も他の抗体に対し抗原として働く部分をいくつかもっており、イデオトープとよぶ。一般にひとつの抗体は両手に同一のパラトープと、複数のイデオトープの集合をもっている。

抗原は、免疫反応を起こし得るものを一般に指し、抗体同様表面上のいくつものイデオトープによって特徴づけられる。抗原のイデオトープはふつうエピトープとよばれ、ひとつの抗原がいくつもの異なるエピトープをもっている。抗原と抗体の反応はエピトープとパラトープが、それぞれ組をなして相補的に結合しあうことをいう。

ひと種類の抗原の侵入に際し、いくつかのエピトープが選択的にその攻撃目標とされる(immunodominant)。その時そのエピトープに相補的なパラトープをもった抗体が産出されるが、それらの抗体もイデオトープをもっているため、さらにそのイデオトープ

に相補的な抗体が産出されてしまう。この時抗体は他の抗体に対し抗原として振舞う。

このようなカスケード反応がひとつの抗原への応答に対しても起きている。また外部抗原がない時でも、抗体がお互いに刺激しあって反応が起っている可能性がイエルネのネットワーク説から自然に導かれる。



★絵1： 2価の抗原と2価の抗体、アンチ抗体。

□ モデル免疫系

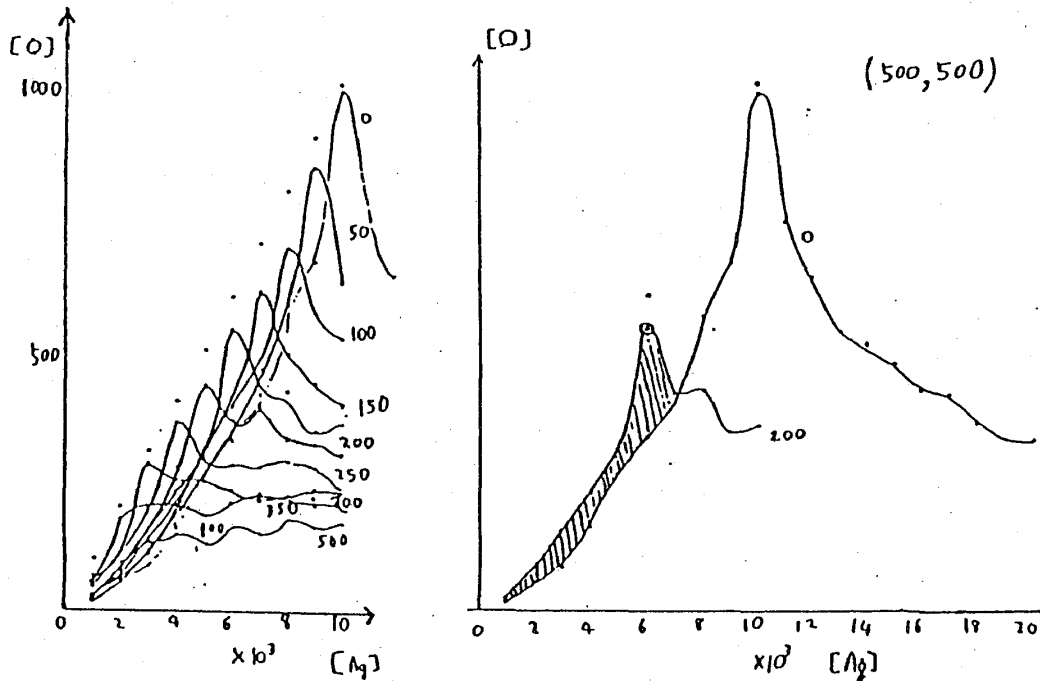
前回のモデルでは、腕がひとつの抗体を考えた。ねらいは免疫系の可能な動的状態を見つけることであった。このモデルでは1次元的なループをなすネットワークを仮定し、生成される複合体は大きなものはできにくいという制限をつけた。ダイナミカルな性質として抗体の量の振動やひとつのイデオトープを高濃度に保つ過渡的状态などが見出されたが、これらは「複合体をなしたイデオトープのみを敵とみなしそれらの量があるしきい値を越えると排除する」というルールを採用に大きく依存している。実際の抗体は腕が2本ある、この事にはどのような意味があるのだろうか。抗体の腕の数の違いは、抗原・抗体複合体の形に反映される。2つ以上のイデオトープをもつ抗原は、腕が2本の抗体と入り組んだ凝集体を構成することがある。ちょうど2つのイデオトープをもつ抗原を考えよう。この時腕ひとつの抗体とふたつの抗体との大きな違いは、後者の場合抗原を含んだ『環ring』をつくれることにある！

★ 2価の抗原と2価の抗体のモデルから、次のような結果を得た。

0* 抗体の腕を2本にし、抗原が異なる2つのイデオトープを持つことで、抗原の環への取込みが協同現象的となる。一定の量の抗体に抗原を加えていくと、抗原がさらに多くの抗原を環に取込む傾向を助長する。抗原が理想的には完全に環に取込まれてしまう様な、ある決まった抗原と抗体の数の比が存在する。これを等価点とよぶ。

1* 抗体のネットワークがあると アンチ抗体、アンチアンチ抗体...により、抗原の環

への取りこみに関して次の2つの効果が生まれる（絵2）。



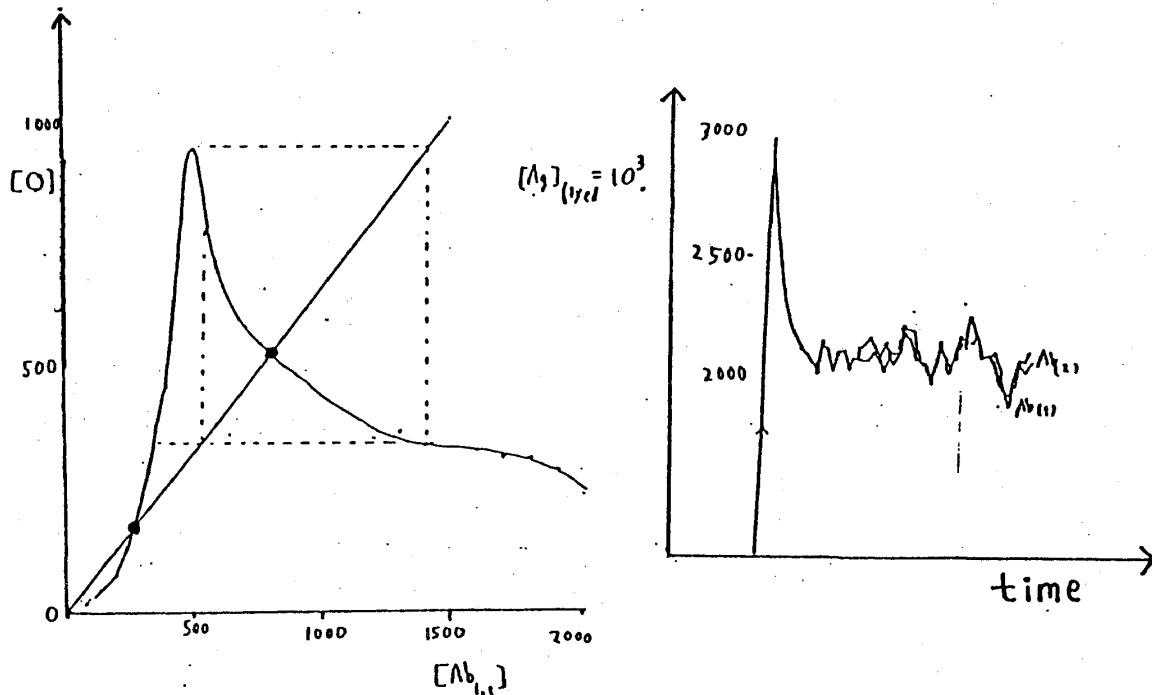
★絵2： 絵1の 抗原、抗体、アンチ抗体があるときの環の生成。

抗体の量を一定にしたときの、抗原の量（横軸）v.s. 環に含まれる抗原の量（縦軸）。 アンチ抗体の量を増していくと環のピーク（等価点）がシフトしてゆくのが分かる。

- ▲ 増進効果... 侵入した抗原の数に対応する抗体の数に比して少なくとも、抗原を高い効率で環に取りこむ。
- △ 抑制効果... 抗原を介さない内部の抗体だけによる環が対応する抗体を取りこんでしまうので抗原が有効に取りこまれない。

各イデオトープの存在比がネットワークの結合形態で決まる事実上の等価点からどの位離れているか、で増進効果がきくか、抑制効果がきくか、が決まる。

2nd 環のなかで『繋ぎめ』として働いているレセプターの数に比例して数だけ、そのレセプターをパラトープとしてもつ抗体を次に産出するとしよう（絵3）。 例えば対応する B細胞が増殖あるいは抑制されてつくるとする。 抗原の量とそれが環に取りこまれる量との関数関係から、抗原の量が抗体に対し多すぎても少なすぎても次回に十分な量の抗体が期待できないことが分かる。 これは免疫寛容のふたつのゾーンを定性的とはいへ説明している。 この時抗体に対してアンチ抗体... がつくられると次の同じ抗原の侵入に際し、抗原に対する Susceptability が増すことが、上の 1stより結論づけ



☆絵3: アンチ抗体がない時、横軸を抗体の量にとった環の量。できた環の量に比例して次世代の抗体がつくられるとする。常に一定量の抗原があったとした時に、抗体の量の変動できる領域と、その時間発展の様子。

られる。この時アンチ抗体が互いに反応しあって、抗原がない時も十分な量が保てるかが問題となる。このためには、次世代の抗体の数をレセプターの数に比例して増やす、という上のスキーマを変える必要があるかもしれない。このスキーマだと非常に不安定で、何世代かのちにすべての抗体種は死に絶えるか、発散してしまう。

□ 実験にみられる免疫複合体の役割

1° 抗体はそれ自体では抗原を殺すことはできない。マクロ・ファージとよばれる免疫細胞あるいは、補体系と呼ばれる15あまりのタンパクのグループが殺傷機能をもっている。抗原と抗体の複合体がこれらを励起する機構があるといわれている。抗体にはイデオトープ、パラトープのある可変部分と、各抗体共通のFc部分とよばれるしっぽをもっている。このFc部分に補体系の誘因性があるが、単にFc部分があるだけではダメで、少なくともふたつの要素が必要なようである。それは、Fc部分に抗原との結合によりなんらかの物理化学的变化をもたらされること、複数個のFc部分が並ぶこと、である。これらはまだ確証されたわけではないが、ヒスロープたちは、2価の抗原と2価の抗体の複合体の実験から最低Fc部分が4つ、大きさ8以上の環状あるいは鎖状の複合体が必要だ、と提唱している。

2° 抗原・抗体複合体はリンパ球の働きを制御している。特にフェルドマンとダイナ

一らによる一連の研究、複合体によって引き起こされる免疫寛容(特に LZT)は興味深い。かれらは、免疫寛容を引き起こす際には、抗原と抗体の量比(したがって、どんな格子を組むかということ)が関係していること、2価の抗体と抗原の結合によりはじめて起こし得ること、Fc 部分は関与してないこと、をあげている。逆に免疫寛容となった抗原を抗体と結合させて再注入してやることで、その免疫寛容状態を壊しうることが別のグループによって示されている。これらは主に複合体と suppressor T細胞との相互作用によると考えられている。さらに B 細胞と連携して、免疫記憶の生成に関与しているという報告もある。

3° 自己免疫病は自己抗体そのものよりも、抗体と抗原の複合体によって引き起こされている、と最近では考えられている。自己抗原と抗体との結合といっても血中に流れている、あるいは流れだした自己抗原との結合のことである。そのためこれらの複合体の、組織への付着、あるいは血液中の循環が病気の物理的原因と思われる。しかしその生物学的要因はよく分かっていない。自己抗原としては、いろんな体内器官、脳・脊髄の髄鞘ミリエン、甲状腺のサイログロブリン、あるいは自分のDNAやRNAすらほとんどのものがその対象となってしまう。またネットワーク説のもととなる、抗体とそのイデオトープに対するアンチ抗体、による複合体によって生ずる糸球体腎炎なども見つかっている。また単独の抗体とは反応しないが、抗原と結合した抗体に対する抗体の生成もみつかっている。例えば慢性関節リウマチの患者にみられるリウマチ因子は、対複合体抗体のひとつである。リウマチ因子は、Fc 部分を標的とする抗体であるが、複合体をなす抗体の可変部(Fab)を標的とするアンチ・イデオトープ抗体も知られている。これらの対複合体抗体もまたネットワークの構成要素となっている可能性がある。

□ おわりに(共生について)

何故そこまで自己という境界線を守らなくてはならないのか。脊椎動物での免疫系は(物質的)アイデンティティーを死守するのに大変だが、他の生物はもっとうまい方法をとっている。それは共生である。個体レベルでの、くまのみと いそぎんちゃく から細胞内共生の、細胞とミトコンドリア、にみられるように共生とは自分にとっての敵と契約をむすび、互いに利益を与え合うことで共存する契約体制である。契約といっても細胞内共生などは、侵入者が自分のDNAを宿主のDNAの一部として組込んでしまうのだから、『合体』というほうが適している。このような合体を1個体世代のタイム・スケールで行なってしまうレトロウィルスは、人間のDNAに逆転写した自分のDNAを組込ませてしまうわけで恐ろしい敵である。レトロウィルスは、免疫系に自己と思わせて侵入してくるので、我々はいまのところ共生せざるをえない。免疫系の網にかからないかれらとすでにいくつもの一方的な契約を結ばされているわけだ。問題は契約書に我々の生命の保証が記されていない場合で、そんな相手に見込まれたら大変である。そして「そんな相手」がAIDSウィルスなのであった。

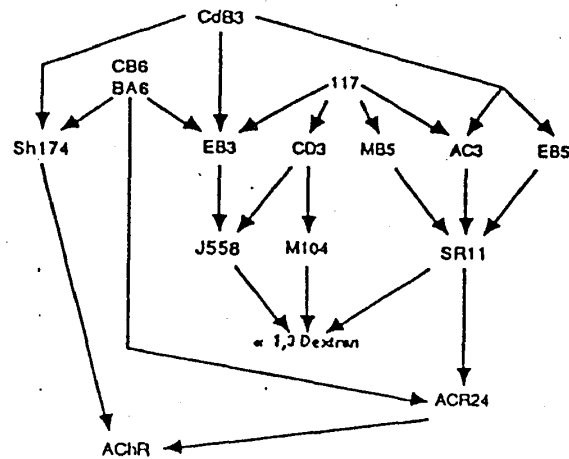
免疫系はネットワークの構成要素を外界に応じて変化させてゆく自己発展系であり、

このメカニズムをうまくモデルに組みこんでいかななくてはならない。共生ということを考える上でも抗体種の数自体の変化、方程式にとっての変数の数自体の変化、を取り入れたモデル化が必要である。

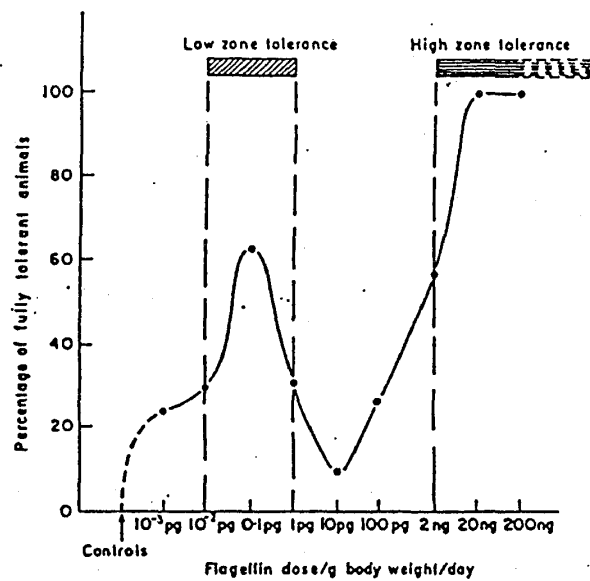
□ 付記： 免疫系の計算理論

前回の研究会で、自己-非自己を区別するために一体何を計算すればよいか。ネットワークは何を計算しているのか。（あるいは何を計算させればよいか）といった計算理論が必要であるを書いた、そのことに関して。

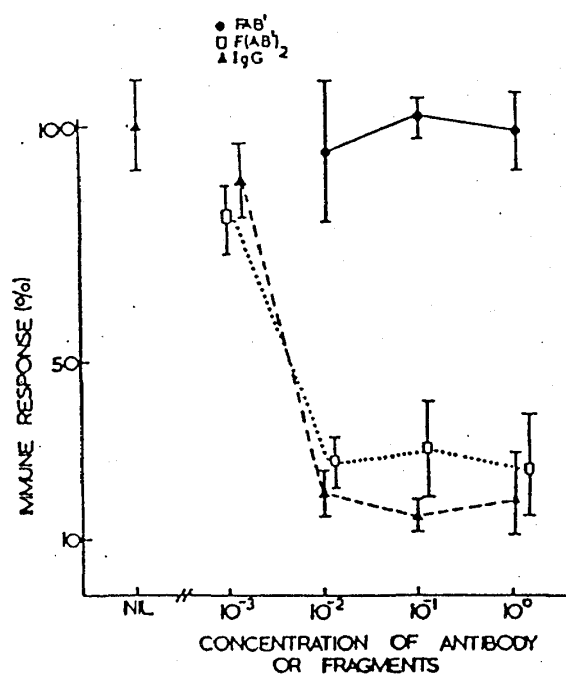
Marr を持ちだすまでもなく、発見法てき (Heuristic) な計算機実験に突然の知的機能を期待する（たとえば突如計算機が話しかけるとか）のは難しい。そこで系固有の素材やダイナミクスによらない知的機能を一般に与える様な理論が必要となる。又そのようなものがある、という保証もないが言語学者や哲学者によって、次のようなことが多く語られてきた。言語とは、また世界のあらゆる諸形式にとって必要なものとは、区別 (difference) とその差し示し (indication) である。区別を産むためにはそこに動機がなくてはならない。同じことが免疫系の基本原理となっているのではないか。免疫系の全体としての大きな目的は、自己防御機構、自己にとって有害なものを排除することにある。これを動機とした区別が行なわれなくてはならない。しかし免疫系のネットワークを構成している各抗体は、相手が物理的に結合できるかどうかをみているだけで、ネットワーク全体として害になるかの区別はなされない。コンピュータにおけるウイルスというのが話題をよんでいるが、これはシステムを破壊してしまうコマンドを持ったプログラムが計算機の中に侵入してしまうことで、実際の免疫系同様、そのウイルスに対するワクチンが必要とされている。しかし OS を破壊する命令コマンドを予め探しだすことは、そのプログラムの実行抜きには難しい。1 回でもそのコマンドが実行されてしまうとおしまいなので、段々に数を増す生物系のウイルスとは根本的に異なるのかもしれない。実際の免疫系は有害でかつ反応できる奴はとにかく排除する。接触したものすべてを排除すると、内外問わず、免疫系そのものを自分で破壊してしまう。そこで「環境として物理的にまわりに大量にあるもの（自己である確率高い）」とそうでもないものという別の区別も設けているようである。いずれにせよ免疫系では、ふたつのものに分けるということが基本原理となっていると思われる。環状複合体というものを中心に免疫系を考えると、環状複合体を形成することは、抗原が大量にあると形成しにくくなるという点を含んだ都合のよい差し示しとなっている。ネットワークの結合のさせかたは、自己抗原のエピトープをバラトープとしてもつ抗体を直接抑制するのではなく、自己抗原を含む環状複合体ができにくい様に構成されなくてはならない。



★絵4：実験でみられる免疫ネットワーク。Ref 6) 中 A.S.Perelson の章pp.386より転載。元は、D.S.Dwyer et al., J.Exp.Med. 164 (86) 1310.

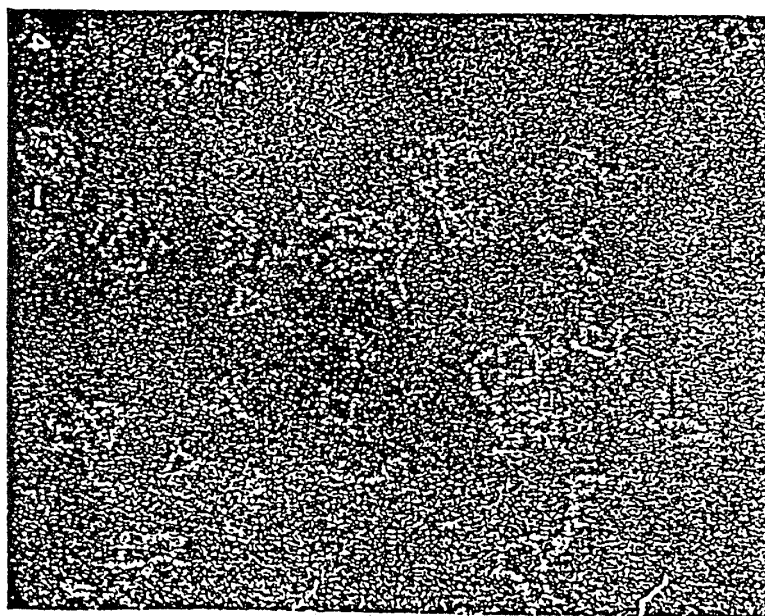


★絵5：横軸は抗原の量。縦軸は免疫寛容となった実験動物の割合。G.R.Schellam and G.J.V.Nossal, Immunology 14 (68) 273.



★絵6：抗体の量を変えていった時の免疫応答の変化。抗体過剰なところで、免疫寛容が引き起こされる。(Low Zone Tolerance)

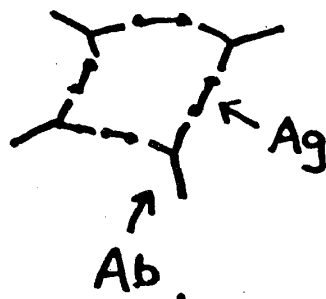
M. Feldmann and E. Diener, J. Immunol. 108 (72) 93.



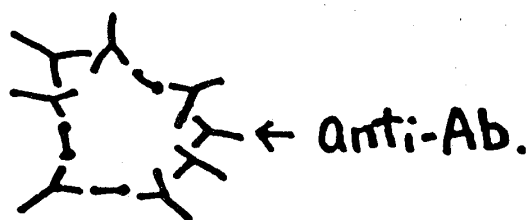
★絵7：2価の抗原と抗体がつくる複合体の電子顕微鏡写真。柄の様に突き出てるのが抗体のFc部分。抗体が、4, 5, 6以上結合した大きな環が認められる。(すこし遠くから眺めて下さい)。

N. E. Hyslop et al., J. Exp. Med. 131 (70) 783.

★絵〇 環状複合体



アチ抗体を含んだ環.



□ 参考文献

1) 免疫系の概説

Alberts, B. et al., "Molecular Biology of the Cell" (Garland, 83) §17.

S. B. Mizel and P. Jaret, "In Self-Defense the Human Immune System"

(Jovanovich, 85) 日本語訳は『免疫学の挑戦』(ホルト・サウンダース社、85年)

2) 免疫寛容に関する実験

N. A. Mitchison, Proc. Roy. Soc. B. 161 (64) 275.

G. R. Schellam and G. J. V. Nossal, Immunology 14 (68) 273.

3) イエルネ説

N. K. Jerne, Sci. Ame. 229 (73) 52.

Ann. Immunol. Inst. Pasteur (Paris) 125C (74) 378.

4) ネットワークに関する実験

"Immune Networks" Annals of NewYork Academy of Science, Vol.418(83)

(Eds, C. A. Bona and H. Kohler).

"Current Topics in Microbiology and Immunology", Vol.119 (Springer, 85).

J. Urban et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 74 (77) 5126.

D. S. Dwyer et al., J. Exp. Med. 164 (86) 1310.

5) 抗体・抗原複合体の役割について

・ 総括的なもの

A. O. Haakenstad and M. Mannik, "The Biology of Immune Complexes"

in "Autoimmunity" (Ed. N. Talal, Academic Press, NewYork, 1977).

粕川禮司『免疫複合体病』（医歯薬出版株式会社、85年）

・ 2価の抗原と抗体による複合体と補体系との反応

N. E. Hyslop et al., J. Exp. Med. 131 (70) 783.

・ 複合体と免疫記憶

G. G. B. Klaus and J. H. Humphrey, Immunol. 33 (77) 31.

G. G. B. Klaus, Nature 272 (78) 265.

・ 複合体が引き起こす免疫寛容

M. Feldmann and E. Diener, J. Exp. Med. 131 (70) 247.

J. Immunol. 108 (72) 93.

6) 理論的アプローチ

"Theoretical Immunology", Part I & II.

(Ed. A. S. Perelson, Addison-Wesely Publishing Company, 88)